

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07424

研究課題名(和文) 病理組織像と遺伝子変異に基づいた再発グリオーマの新規診断・治療法開発

研究課題名(英文) Development of diagnosis and treatment of recurrent gliomas based on pathological and molecular findings

研究代表者

山田 勢至 (Yamada, Seiji)

藤田医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00566870

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：グリオーマの多くは浸潤性増殖を示す予後不良の悪性腫瘍である。外科的切除後に再発することも多く、各症例の生物学的特性を客観的かつ正確に診断することが治療方針の決定や予後予測に直結する。初発時と再発時のグリオーマの細胞株からRNAを抽出し、マイクロアレイ解析によりmRNA発現量を比較した。初発時と再発時を比較すると、いくつかの遺伝子に発現変動がみられ、これらのmRNA発現が再発に関与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

グリオーマは中枢神経系の支持や代謝に関わるグリア細胞を起源とした予後不良の脳腫瘍である。臨床上の大きな問題点として、手術で全摘出できたとしても数年後に再発することがあり、さらには、初回手術時と比較して再発時に高い悪性度を獲得する症例もある。病理学、分子生物学、情報生物学による多角的手法によってグリオーマの特性を明らかにすることが、適切な病理診断の実現と治療方針の決定につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：Glioma, which is one of the most common malignant brain tumors, often shows recurrence after surgical dissection. Therefore, it is clinically important to elucidate the molecular mechanisms of glioma.

The main purpose of this study is identifying the genes which is associated with glioma recurrence and discovering the mechanisms of the gene expression. By transcriptome analysis, we found that several genes could be involved in glioma recurrence.

研究分野：分子病理学的

キーワード：脳腫瘍 グリオーマ 分子病理学的解析

## 1. 研究開始当初の背景

グリオーマは中枢神経系の支持や代謝に関わるグリア細胞を起源とした脳腫瘍であり、成人の原発性脳腫瘍の約 1/4 を占める。グリオーマにはいくつかの「組織型」と「悪性度 (Grade)」が設定されており (図 1) この組織型と悪性度によって治療方針が決定される。浸潤性増殖を示すグリオーマは Grade II ~ IV に分類され、Grade の高い腫瘍は予後不良である。Hematoxylin & Eosin (HE) 染色標本上で、細胞の異型性、細胞密度、核分裂像、壊死や微小血管増殖像の有無などにに基づき分類される。最終診断となる病理組織学的診断は、治療方針と患者の予後に直結するといっても過言ではない。

一方で、グリオーマは同一の組織型や悪性度であっても、症例によって予後や治療反応性が異なることが知られている。そして染色体 1p19q 共欠失や *IDH* 変異などが症例間の生物学的差異に関与することが明らかになりつつある。申請者は Mayo Clinic 留学中に、Grade II ~ IV の浸潤性グリオーマ (148 症例) をエクソームシーケンシングし、遺伝子変異に基づくグリオーマの分類を試みた。その結果、同一の Grade に分類されていても、各症例で遺伝子変異様式が異なることが明らかとなった。近年「グリオーマを遺伝子変異様式で亜分類する」という方法が脚光を浴びており、体細胞・胚細胞変異が各々の腫瘍形成と進展に関わるという考えが主流となりつつある。

臨床上の大きな問題点として、手術でグリオーマを全摘出できたとしても数年後に再発することが挙げられる。初回手術時と比較して再発時に高い悪性度を獲得する症例もある。このため、予後を含めた生物学的特性を客観的かつ正確に捉える手法が望まれている。“病理組織標本による評価”と“遺伝子検索”を組み合わせた診断法の開発が行われているが、問題点も多い。免疫染色で検出可能な遺伝子変異 (*IDH* 変異など) もあるが、変異を検出できる抗体には限りがある。また、遺伝子変異の有無と病理組織像の相関性についての報告はほとんどなく、遺伝子変異が特異的な組織形態像となって現れるかどうかは不明である。

上述の通り、類似した組織型、悪性度であっても性質が異なることがありえるため、症例に応じて適切な治療法を選択する必要がある。グリオーマの特性を決定づける遺伝子変異に、特異的に反応する分子治療薬の登場が期待されているものの、有意に生命予後を改善する治療薬の開発は立ち遅れているのが現状である。

## 2. 研究の目的

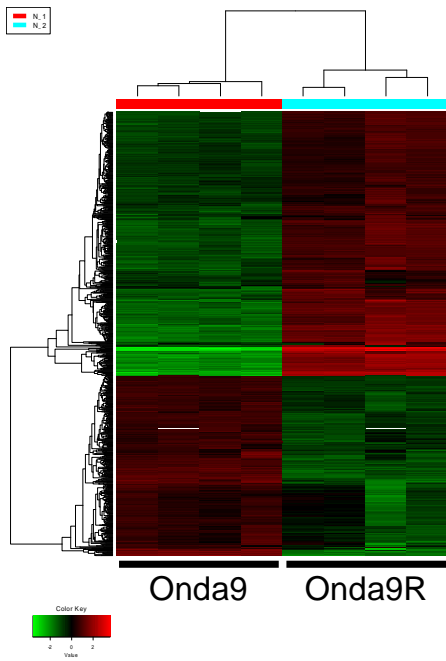
本研究の目的は、「病理組織形態像」「遺伝子変異」「新規治療薬」を解析、同定して、グリオーマの新たな診断法と治療法を開発することである。この目標達成のために、脳腫瘍を専門とする病理専門医 (申請者) 脳神経外科医 (分担者) 分子生物学者 (分担者) からなる研究チームを立ち上げて、グリオーマの発生、進展に関する分子機構の解明に取り組むことが大きな特徴である。病理医、脳外科医、分子生物学者が密に連携することによって、従来、各研究者単独による実験では見過ごしていた知見が明らかになることが期待される。

## 3. 研究の方法

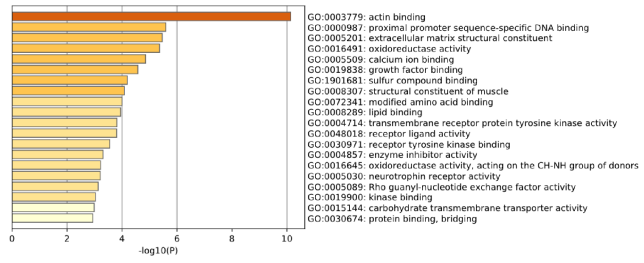
初発時と再発時のグリオーマの細胞株 (初発時: Onda 9、再発時: Onda 9R) から RNA を抽出し、マイクロアレイ解析 (Agilent 社 SurePrint G3 Human Gene Expression 8 x 60k v3 Microarray) により mRNA 発現量を比較した。

## 4. 研究成果

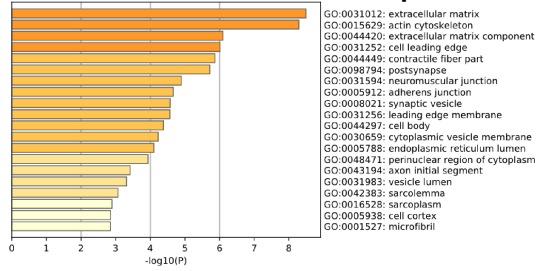
初発時と再発時を比較すると、いくつかの遺伝子に発現変動がみられ、これらの mRNA 発現が再発に関与する可能性が示唆された。



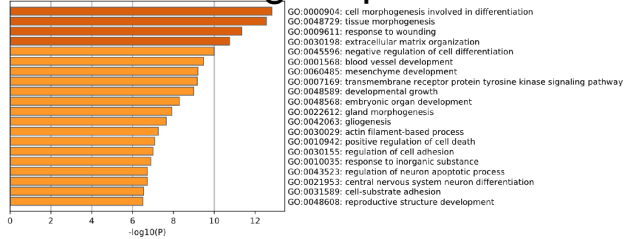
## GO molecular function



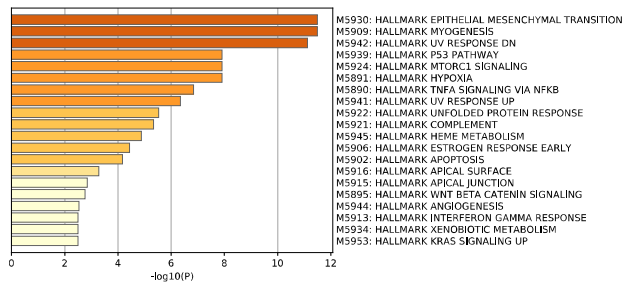
## GO cellular component



## GO biological process



## Hallmark



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	櫻井 浩平  (Sakurai Kouhei)  (10608756)	藤田医科大学・共同利用研究設備サポートセンター・講師   (33916)	
研究分担者	廣瀬 雄一  (Hirose Yuichi)  (60218849)	藤田医科大学・医学部・教授   (33916)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関